



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :  A61M 5/31, 5/315, 5/178, A61C 5/04, A61M 5/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/16829</b>  (43) Date de publication internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02218</p> <p>(22) Date de dépôt international: 17 septembre 1999 (17.09.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/11699 18 septembre 1998 (18.09.98) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): DELAB [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): CHERIF CHEIKH, Roland [FR/FR]; 30, avenue Bourgoin, F-92130 Issy-les-Moulineaux (FR). AUBERT, Christophe [CH/ES]; Avenida Del Montseny N° 65, Ossio Les Roquettes (Saint Pere De Ribes), E-Barcelone (ES).</p> <p>(74) Mandataire: MONCHENY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).</p>			
<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>			

(54) Title: SYRINGES FOR ADMINISTERING PASTY OR SEMI-SOLID FORMULATIONS

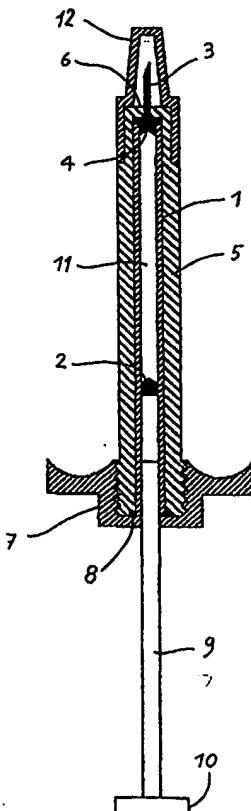
(54) Titre: SERINGUES POUR L'ADMINISTRATION DE FORMULATIONS PATEUSES OU SEMI-SOLIDES

## (57) Abstract

The invention concerns a syringe for parenteral injection of a semi-solid formulation, comprising a hollow element (1) forming a reservoir for the semi-solid product to be injected between a plunger and a needle (3) hub (4) urged in contact with the said reservoir (1) end, such that the plunger (2) comes into direct contact with said hub (4) when the dose contained in said reservoir-forming element has been injected, said element forming a reservoir (1) and said needle (3) are maintained mutually interlocked at said hub through a mount or case (5, 7) receiving said element forming a reservoir (1).

## (57) Abrégé

Seringue destinée à l'injection parentérale d'une formulation semi-solide, comprenant un élément creux (1) formant réservoir, pour contenir la préparation semi-solide à injecter entre un piston et une embase (4) d'une aiguille (3) venant en contact avec une extrémité dudit réservoir (1), de façon que le piston (2) parvienne en contact direct avec ladite embase (4) à la fin de l'injection de la dose contenue dans ledit élément formant réservoir, ledit élément formant réservoir (1) et ladite aiguille (3) étant maintenues solidaire l'un de l'autre au niveau de ladite embase par une armature ou boîtier (5, 7) recevant ledit élément formant réservoir (1).



BEST AVAILABLE COPY

***UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION***

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## SERINGUES POUR L'ADMINISTRATION DE FORMULATIONS PATEUSES OU SEMI-SOLIDES

La présente invention a trait à l'administration parentérale, par injection, de formulations médicamenteuses ou autres, qui ne sont ni liquides, comme les formulations injectables classiques, ni solides comme les implants, mais pâteuses ou très visqueuses, et désignées ci-après comme des formulations semi-solides.

Il existe de nombreuses variantes de seringues à injection parentérale de liquides au moyen d'une aiguille pour l'injection parentérale. Ces seringues ne sont pratiquement pas utilisables pour l'administration parentérale de formulations semi-solides.

On connaît également divers dispositifs d'administration par voie parentérale de formulations solides telles que des implants, utilisant des trocarts de diamètres relativement importants, associés à des moyens d'expulsion permettant de faire sortir la formulation du trocart, par exemple par retrait de celui-ci. D'autres moyens d'administration utilisent des cathéters.

On connaît également des seringues destinées à l'administration de produits pâteux en dentisterie, permettant le dépôt de ciments ou autres matériaux dans les cavités dentaires. Des exemples de telles seringues sont décrits dans les brevets US 4 121 587 et 5 603 701 qui prévoient un corps de seringue dans laquelle se déplace un piston pour expulser la masse pâteuse à travers une aiguille, en utilisant des moyens de déplacement du piston à base d'une tige filetée traversant un filetage immobile complémentaire, pour assurer une démultiplication de la force nécessaire pour l'expulsion de la masse pâteuse. Ces seringues ne sont cependant pas aptes à une injection parentérale convenable et présentent une complexité importante, qu'elles soient spécialement conçues dans toutes leurs parties ou bien qu'elles présentent des éléments agencés pour être utilisées avec des corps de seringue classique, ce qui fait qu'elles se prêtent mal à une utilisation multiple et notamment sous forme de seringue ou de carpule jetable ou non réutilisable.

La présente invention se propose de remédier à ces inconvénients et de fournir des seringues permettant l'injection manuelle ou automatique d'une formulation semi-solide ou pâteuse, de préférence sous un volume généralement faible, 1 ml et notamment inférieur à 1 ml ou 0,5 ml et jusqu'à quelques microlitres.

Un autre objectif de l'invention est de faciliter l'administration de formulations galéniques semi-solides, y compris de formulations à relargage contrôlé, telles que décrites notamment dans le brevet US n° 5 595 760.

Un autre objectif de l'invention est de réaliser des seringues 5 permettant l'injection, selon les voies traditionnelles, de telles formulations, par exemple par voie sous-cutanée, intradermique, ou intramusculaire avec une grande précision aussi bien de la dose effectivement délivrée que de la position du site de dépôt.

Un autre objectif de l'invention est de permettre la délivrance, par 10 la seringue, de formulations semi-solides grâce à des moyens d'assistance ou de démultiplication des forces.

Un autre objectif de l'invention est de réaliser ces seringues sous une forme extrêmement simple permettant une production massive à un coût très réduit.

15 Un autre objectif de l'invention est de permettre un préchargement extrêmement facile de la formulation semi-solide destinée à être administrée.

Un autre objectif de l'invention est de réaliser des ensembles de seringue qui permettent l'administration parentérale de volumes différents ou variables de formulation en diminuant le plus possible la nécessité de réaliser 20 des éléments spécifiques à chaque volume de formulation.

Un autre objectif encore de l'invention est de réaliser des seringues en utilisant des matériaux ordinaires bien connus et généralement utilisés pour l'administration parentérale de médicaments, tels que du verre, du métal ou des matières plastiques telles que polyéthylène ou polypropylène, tout en assurant une résistance aux forces importantes qui doivent être déployées 25 pour l'éjection de la formulation pâteuse à travers une aiguille de petit diamètre.

Un autre objectif de l'invention est de réaliser des seringues pour l'administration de produits semi-solides, permettant à l'opérateur de vérifier que l'extrémité de l'aiguille n'a pas pénétré dans une lumière vasculaire.

30 Un autre objectif encore de l'invention est de réaliser des seringues, notamment pour l'administration de formulations semi-solides, permettant d'assurer la stérilité de l'aiguille jusqu'au moment même de l'injection.

Certains ou la totalité de ces objectifs peuvent être atteints par les différentes formes de réalisation de l'invention.

Dans une première forme de réalisation, l'invention a pour objet une seringue, de préférence préremplie d'une dose à délivrer entièrement, 5 destinée à l'injection parentérale d'une formulation semi-solide, comprenant un élément creux formant réservoir, pour contenir la préparation semi-solide à injecter entre un piston et une embase d'une aiguille venant en contact avec une extrémité dudit élément formant réservoir, par exemple en étant introduite par une extrémité dans ledit réservoir, de façon que le piston parvienne en 10 contact direct avec ladite embase à la fin de l'injection de la dose contenue dans ledit élément formant réservoir, ledit élément formant réservoir et ladite aiguille étant maintenus solidaires l'un de l'autre au niveau de ladite embase par une armature ou boîtier recevant ledit élément formant réservoir.

De façon préférée ladite armature ou boîtier formant l'enveloppe 15 périphérique entoure, avec un jeu faible ou pratiquement nul, la surface extérieure dudit élément formant réservoir, de sorte que ce dernier peut être fabriqué avec une paroi mince et/ou en un matériau peu résistant, sans être détérioré par la pression élevée susceptible de se développer lors de l'injection et de la mise en compression de la formulation semi-solide.

20 De préférence ledit élément, ci-après désigné réservoir, est cylindrique et introduit et verrouillé à l'intérieur d'un corps creux constitué par ladite armature ou boîtier. Ainsi c'est le boîtier qui assure la protection et la résistance mécanique notamment à la pression de ladite seringue.

Dans une forme de réalisation particulièrement préférée ledit 25 réservoir cylindrique peut être un tube creux rectiligne de diamètres interne et externe constants.

On préfère alors que le diamètre interne du réservoir soit proche ou même égal à celui de la lumière interne de l'aiguille qui prolonge le réservoir. Dans le cas où le diamètre interne du réservoir est supérieur à celui de la 30 lumière de l'aiguille, on prévoit avantageusement, vers l'extrémité du réservoir recevant l'aiguille, un rétrécissement régulier conique ou en forme d'entonnoir. L'angle de conicité sera, par exemple, inférieur à 120°.

D'une façon générale on préfère que le réservoir cylindrique de la seringue, qui contient la formulation pâteuse à injecter, ait un diamètre aussi faible que possible en fonction du volume nécessaire.

Selon la viscosité de la formulation semi-solide et son volume on peut 5 envisager, notamment, des diamètres internes de l'aiguille compris entre 0,2 et 1,2 à 1,5 mm. De préférence le diamètre interne du réservoir, et donc le diamètre du piston de seringue, variera également entre 0,2 et 5 mm. On pourra alors, en utilisant une course de piston de longueur maximum égale à 7 cm, injecter des volumes de 1 à 10 µl et jusqu'à 0,5 ou 1 ml. Le diamètre externe du réservoir peut être par exemple standardisé à 6 mm, ou 7, ce qui 10 permet de prévoir les différents diamètres internes précités.

Dans le cas d'un réservoir tubulaire on peut prévoir que le réservoir est constitué de deux tubes disposés l'un dans l'autre de façon à accroître la résistance à la pression interne.

15 Dans une autre forme de réalisation un tel réservoir tubulaire peut être constitué de deux ou plusieurs tubes disposés l'un derrière l'autre et maintenus dans cette position par le boîtier, une telle réalisation permettant notamment de faciliter la formation de seringues permettant l'administration de volumes différents.

20 De façon avantageuse le boîtier peut être constitué de deux éléments dont l'un forme un corps creux dans lequel est introduit l'élément formant réservoir et dont l'autre referme le corps creux et emprisonne le réservoir, l'un des éléments laissant une ouverture pour le passage d'une tige de piston, et l'autre une ouverture pour le passage de l'aiguille.

25 Dans ce cas on préfère que l'ouverture dudit second élément de boîtier forme un guide pour une tige du piston de diamètre sensiblement égal au diamètre interne du réservoir.

Ce second élément peut également comporter des moyens de préhension ou appuie-doigts.

30 Suivant le cas l'injection peut être effectuée avec la force du pouce ou de la paume de la main en prévoyant une zone de préhension sur le premier ou le second élément de boîtier, pour permettre à la main de

l'opérateur, agissant sur l'extrémité de la tige de piston, d'enfoncer le piston dans le boîtier.

En variante des moyens peuvent être agencés, sur ledit premier ou second élément, afin de démultiplier la force d'injection ou de remplacer la force manuelle par un moyen d'assistance mécanique ou motrice ou tout autre moyen moteur, par exemple à gaz, ressort ou électromécanique.

Par exemple l'ouverture dans ledit second élément peut avantageusement être filetée pour coopérer avec un filetage présenté par la tige de piston pour permettre un déplacement hélicoïdal de ladite tige.

En variante ledit second élément peut présenter un filetage périphérique sur lequel on peut visser une douille intérieurement filetée et présentant une tige de piston centrale.

Dans une forme de réalisation particulièrement intéressante d'un tel dispositif, l'assemblage dudit élément formant réservoir, avec l'aiguille, au niveau d'une embase d'aiguille, peut être réalisé sans collage, ni clipage, ni autre moyen d'assemblage positif, en assurant l'assemblage et la résistance aux forces tendant à désassembler ses pièces, par l'intermédiaire dudit boîtier, ledit boîtier étant agencé pour empêcher un écartement axial du réservoir et de l'aiguille.

Une telle réalisation peut également faciliter la séparation des éléments de la seringue par désassemblage après usage.

Le piston, qui peut être solidaire ou non d'une tige de piston, présente, de préférence, une forme qui s'adapte à l'embase de l'aiguille ou à l'extrémité du réservoir du côté de l'aiguille de façon à laisser un volume inutilisé aussi faible que possible lorsque le piston est arrivé dans sa position de fin d'injection. Dans le cas où la seringue présente une extrémité tronconique ou en entonnoir, le piston présente de façon avantageuse une forme complémentaire.

En outre, dès lors que l'on définit un diamètre constant et une longueur constante du tube réservoir et, éventuellement, d'une partie d'embase d'aiguille destinée à être serrée entre le tube réservoir et un élément de boîtier, on pourra utiliser un même boîtier pour des réservoirs prévus pour toute la gamme de doses de formulation.

Une réalisation de la seringue selon l'invention, dans laquelle l'armature ou boîtier assure les fonctions de renforcement du réservoir contre les pressions internes et/ou de serrage de l'embase d'aiguille contre le réservoir, peut être avantageusement mise à profit pour résoudre les problèmes d'étanchéité, soit en n'utilisant pas de joint, par exemple entre l'embase et le réservoir ou entre le piston et le réservoir, soit en reportant un joint d'étanchéité à une certaine distance de la formulation semi-solide, l'interstice étroit entre la paroi du réservoir et l'embase ou le piston ne provoquant, au plus, qu'une déperdition négligeable de formulation. On pourra alors avantageusement réaliser l'embase de l'aiguille et le piston dans un même matériau, et de préférence dans le même matériau que l'aiguille, par exemple en acier inoxydable, tout en assurant l'étanchéité pendant la conservation et le stockage et pendant l'injection pour préserver la formulation. Ainsi, par exemple, le contact entre la formulation et la seringue pourra être pratiquement ou totalement limité à l'acier inoxydable si tous les constituants, réservoir, embase, piston sont réalisés dans ce métal, ou en verre et acier, si le réservoir est réalisé sous forme d'un tube de verre.

De préférence l'embase de l'aiguille et le piston sont réalisés dans le même matériau, par exemple en acier inoxydable.

De préférence, pour éviter le risque d'injection dans un vaisseau, un dispositif d'injection de formulation semi-solide, tel que, notamment, un dispositif précité selon l'invention, comportera des moyens permettant de vérifier une éventuelle remontée de sang en provenance d'un vaisseau, et ceci sans avoir à tirer sur le piston comme on le fait pour le cas de formulations liquides.

Une première solution, non préférée, consistera à monter sur le dispositif une aiguille cathéter, c'est-à-dire une aiguille destinée à un passage parentéral et contenant, dans sa lumière, une seconde aiguille pour l'injection proprement dite, l'espace entre les deux aiguilles permettant une remontée de sang par capillarité jusqu'à une zone ouverte à l'extérieur. Cette solution n'est pas préférée car elle augmente le diamètre et la longueur de l'aiguille.

De façon avantageuse, le dispositif présente un passage, comprenant une zone visible par l'opérateur, en communication, avec la lumière

interne de l'aiguille, permettant de faire apparaître, par capillarité ou dépression ou la pression intra-vasculaire, du sang en cas de pénétration de l'aiguille dans une lumière vasculaire.

Dans le cas où le sang peut remonter sous sa propre pression ou par capillarité, on prévoit que la lumière interne de l'aiguille soit en communication avec l'atmosphère extérieure par un trajet assurant une perte de charge telle qu'un passage de sang est permis mais que tout passage substantiel de formulation semi-solide ne puisse avoir lieu.

Dans une telle forme de réalisation on peut réaliser, dans la paroi de l'aiguille même, un trou de faible diamètre, par exemple inférieur à 0,3 mm et permettant de visualiser une remontée de sang. Cette solution n'est cependant pas préférée car difficile à réaliser.

Dans une deuxième forme de réalisation le passage pour le sang depuis l'aiguille peut passer dans une chambre prévue dans le réservoir et comporter un trajet allongé de perte de charge de préférence hélicoïdal, compris par exemple entre un filetage sur l'embase de l'aiguille et une surface complémentaire dans la paroi transparente du réservoir ou vice-versa, ce filetage aboutissant, le cas échéant, à une zone de visualisation du sang, ce filetage étant en communication, par son extrémité, directement ou par l'intermédiaire de la zone de visualisation, avec l'atmosphère extérieure par un trou de petit diamètre.

Dans une autre forme de réalisation très avantageuse, l'intérieur de l'aiguille et de la seringue est maintenu sous dépression et une remontée de sang aboutira, par différence de pression, dans une zone de visualisation, laquelle peut d'ailleurs être conçue sous forme du filetage précité ou comporter un tel filetage; une communication avec l'atmosphère n'étant alors pas prévue.

Dans une forme de réalisation avantageuse l'aiguille peut être recouverte par un capuchon, un emballage ou autre protection flexible rétractable, déformable ou repliable qui l'isole de l'extérieur et qui sera transpercé par l'aiguille au moment de l'injection, tout en s'effaçant sur au moins la majorité, et de préférence toute la longueur de l'aiguille pendant sa pénétration parentérale.

Une telle protection transperçable peut permettre le maintien de l'intérieur de la seringue sous vide. Lorsque l'opérateur appuie la seringue, munie de sa protection, contre la peau et enfonce la seringue, l'aiguille transperce la protection et pénètre dans l'épiderme sans perte sensible de vide, de sorte qu'en cas de pénétration dans une lumière vasculaire, le sang se trouvera aspiré dans l'aiguille et amené à une zone de visualisation telle que décrite ci-dessus.

Cet emballage peut être constitué, par exemple, d'un tube ou d'un sachet en matière plastique scellé autour de l'aiguille ou sur celle-ci.

Un tel emballage très fin, qui isole complètement l'aiguille de l'extérieur peut éventuellement être scellé à l'extrémité de l'aiguille, par exemple par thermosoudage, de façon à obturer totalement l'extrémité ou biseau de l'aiguille à la manière d'un bouchon, auquel cas le dispositif peut également être utilisé pour les injections liquides traditionnelles.

Dans le cas où l'on souhaite voir une éventuelle remontée de sang, remontant par capillarité, on peut prévoir que le trou reliant le passage à perte de charge à l'ambiance extérieure débouche, en fait, à l'intérieur de cet emballage, de sorte qu'aucune communication n'existe en réalité entre une atmosphère non stérile et l'intérieur de l'aiguille.

Dans le cas où l'emballage ou protection est réalisée par un tube ou un sachet extrêmement souple et donc fragile, on peut prévoir un capuchon rigide amovible de protection générale disposé par dessus cet emballage ou protection.

Une autre fonction d'un tel emballage ou protection peut être d'autoriser le maintien, dans la seringue, d'un vide pour un conditionnement sous vide de la formulation dans le réservoir sous une forme non-hydratée, l'hydratation pouvant alors être effectuée ultérieurement en enfonçant l'aiguille dans un réservoir, poche ou carpule contenant le milieu liquide d'injection, pour faire rentrer le volume souhaité de liquide dans la formulation, et assurer l'obtention de la formulation sous forme semi-solide.

De façon particulièrement préférée on pré-remplit le réservoir, avant le montage des différents éléments formant la seringue et, de façon particulièrement avantageuse, ce pré-remplissage peut être tel que le volume

de formulation occupe la totalité de l'espace entre le piston et l'aiguille sans qu'il soit nécessaire de purger la seringue avant l'injection. Suivant la viscosité de la substance pharmaceutique, il peut même être nécessaire d'éviter le geste traditionnel qui consiste à retirer le piston pour créer une succion et ainsi vérifier 5 le site d'injection. Ceci aurait pour effet de créer une cavitation dans la substance entraînant le risque d'un dépôt de la substance non-homogène. On utilise alors une tige de piston non reliée au piston.

Ce remplissage peut être effectué, suivant les types de formulation, soit directement avec la formulation semi-solide, soit avec une 10 formulation susceptible de prendre un état semi-solide, par exemple une formulation formée à partir d'une poudre et d'un liquide permettant la formation d'une pâte semi-solide, introduits simultanément ou séquentiellement dans le réservoir.

De façon avantageuse le remplissage peut être effectué par un 15 procédé dans lequel une buse de remplissage est connectée au niveau de l'une des extrémités du tube ou réservoir, provisoirement bouchée par le piston ou par un septum, ledit piston ou septum étant ensuite déplacé pendant le remplissage de la formulation, ledit tube ou réservoir étant ensuite bouché par la mise en place de l'embase de l'aiguille sur ladite extrémité.

20 Ceci permettra notamment d'utiliser le même procédé et le même dispositif de remplissage quelle que soit la formulation semi-solide.

L'invention a également trait à des procédés d'administration de formulations semi-solides par injection parentérale à l'aide d'un dispositif selon l'invention.

25 Dans un tel procédé on préfère attendre, après injection de l'aiguille, quelques instants avant de procéder à l'expulsion de la formulation semi-solide pour vérifier le site d'injection par absence de remontée de sang.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront 30 à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif et se référant au dessin annexé dans lequel :

- la figure 1 représente une vue schématique en section longitudinale d'une seringue selon une première forme de réalisation de l'invention avec la tige de piston extraite ;

- la figure 2 représente une vue schématique d'une pièce postérieure de boîtier et d'une tige de piston filetée selon une variante de l'invention ;
- la figure 3 représente une vue schématique en coupe d'un autre agencement d'une tige de piston et de pièce postérieure de boîtier ;
- la figure 4 représente une vue schématique en coupe d'un autre agencement de tige de piston et de pièce postérieure de boîtier pour une démultiplication ;
- la figure 5 représente une vue schématique en coupe d'un autre agencement de pièce postérieure de boîtier et de tige de piston, la tige de piston étant représentée séparée du mécanisme à levier ;
- la figure 6 représente une vue schématique en coupe d'une seringue selon une autre forme de réalisation comprenant deux éléments tubulaires consécutifs ;
- la figure 7 représente une vue schématique en coupe d'une autre forme de réalisation de l'invention comprenant deux éléments tubulaires concentriques ;
- la figure 8 représente une vue en coupe plus détaillée d'une seringue selon une forme de réalisation de l'invention ;
- la figure 9 représente une vue plus détaillée en coupe d'une autre forme de réalisation d'une telle seringue équipée d'un démultiplicateur de force optionnel ;
- la figure 10 représente une vue partielle en coupe d'une partie antérieure de seringue selon l'invention destinée à permettre une remontée de liquide sanguin pour visualisation ;
- la figure 11 représente une vue schématique d'une aiguille d'une seringue selon l'invention avec une enveloppe tubulaire ;
- la figure 12 représente une vue schématique d'une extrémité antérieure de seringue selon l'invention avec une enveloppe en forme de sachet ;
- la figure 13 représente une vue en section transversale de l'aiguille et de l'enveloppe de la figure 12 ;

- la figure 14 représente une vue schématique de l'aiguille et de l'enveloppe de la figure 12 lors de l'injection ;
- la figure 15 représente une vue schématique en coupe d'une autre forme de réalisation de l'invention avec une enveloppe de protection d'aiguille.

En se référant à la figure 1 on voit une seringue pour l'administration d'une formulation semi-solide comportant un élément de boîtier en forme d'un pièce tubulaire, par exemple en verre ou en matériaux plastiques, polyéthylène ou polypropylène 1, de forme cylindrique à section circulaire dans laquelle peut se déplacer un piston 2. L'aiguille 3, d'un type classique, est solidaire d'une embase 4 présentant, au niveau où l'aiguille pénètre dans l'embase, une collerette radiale suivie d'une partie cylindrique plus étroite. La lumière de l'aiguille n'a pas été représentée. L'embase 4 est enfoncée dans l'extrémité du tube réservoir 1 jusqu'à ce que sa collerette s'applique contre l'extrémité du tube. On voit que l'embase, qui est vue en section sur la figure, présente, vers le piston 2, une forme tronconique concave complémentaire de l'extrémité conique convexe du piston 2 pour favoriser l'écoulement du fluide, particulièrement s'il est visqueux pour qu'en fin d'injection le piston 2 épouse étroitement l'embase et limite ainsi les volumes morts. L'ensemble du tube réservoir 1 et de l'aiguille 3 avec son embase 4 est enfoncé dans un premier élément 5 de boîtier de forme tubulaire dont l'extrémité antérieure 6 est refermée et munie d'un passage central de diamètre supérieur à celui de l'aiguille 3. La longueur de l'élément de boîtier 5 est éventuellement telle que lorsque l'ensemble 1 + 3 est enfoncé dans l'élément 5, l'extrémité postérieure du tube 1 émerge très légèrement au-delà de l'extrémité inférieure de la pièce 5.

Le boîtier comporte un deuxième élément de boîtier 7 sous forme d'une coupelle munie d'un passage central ayant un diamètre sensiblement identique au diamètre interne du tube 1 et qui présente des pattes ou appuis-doigts latéraux. La pièce 7 est vissée par exemple sur l'élément 5 grâce à des filetages complémentaires et l'on comprend qu'à la fin du vissage l'extrémité postérieure du tube 1 est en appui contre le fond de la coupelle 7 alors que son extrémité antérieure serre la collerette de l'embase 4 contre le fond 6 de

l'élément de boîtier 5, ainsi que le joint d'étanchéité 8 permettant de garantir l'asepsie de l'ensemble une fois assemblé, de sorte que l'aiguille et le réservoir sont immobilisés axialement l'un par rapport à l'autre et ne peuvent pas se déplacer.

5 Ce joint 8 peut être placé comme sur la figure 1, de façon à empêcher tout passage dans l'interstice entre le tube 1 et le corps 5, ou bien, au contraire, entre l'embase 4 et l'extrémité correspondante du tube 1, une asepsie de l'interstice entre le tube 1 et le corps 5 n'étant alors plus nécessaire.

Une tige de piston 9 se terminant par une surface d'appui 10 est  
10 enfoncee dans la seringue assemblée jusqu'à ce que l'extrémité antérieure de la tige 9, dont le diamètre est de préférence faiblement inférieur au diamètre intérieur du tube 1, vienne en appui contre le piston 2. Si, à partir de ce moment, on enfonce la tige 9, celle-ci repousse le piston 2 sans en être solidaire et l'on peut ainsi expulser la formulation qui est contenue dans le  
15 volume 11 situé entre le piston et l'embase.

Un capuchon 12 amovible peut être prévu pour la stérilité.

De façon avantageuse la seringue qui vient d'être décrite peut être pré-remplie. Ce pré-remplissage peut être effectué à l'aide d'une formulation qui est déjà à l'état semi-solide obtenue par exemple par mélange d'une poudre de principe actif et d'un liquide permettant la formation d'une pâte. Le remplissage peut également être effectué sous forme d'une poudre sèche qui pourrait être réhydratée à l'état pâteux de façon extemporanée avant l'injection comme décrit dans la demande de brevet français n° 96 06 886.

Le pré-remplissage s'effectue de préférence de la façon suivante.

25 Le réservoir tubulaire 1, à l'état désassemblé, reçoit le bouchon 2 positionné dans son extrémité supérieure, c'est-à-dire l'extrémité qui va recevoir l'embase 4. Cette extrémité est placée en face d'une buse de délivrance de formulation pâteuse. La buse délivre le volume souhaité de formulation, ce qui repousse progressivement le piston 2 à l'intérieur du tube jusqu'à atteindre la position finale dans laquelle la formulation pâteuse remplit entièrement le volume 11.  
30 L'embase 4 est ensuite enfoncee dans cette extrémité et l'ensemble est assemblé dans le corps 5, 7.

Eventuellement le tube a été préalablement conditionné dans un emballage et son bouchage s'opère lors de l'introduction dans le corps creux ou boîtier qui porte l'aiguille et son capuchon, l'ensemble étant entretenu dans un second emballage.

5 On comprend qu'on a ainsi réalisé une seringue susceptible d'assurer le stockage puis l'injection d'une formulation semi-solide, constituée d'éléments très simple et d'un prix raisonnable par rapport aux seringues classiques. Les matériaux utilisés pourront être en plastique, en verre ou en métal. L'ensemble des éléments de la seringue est assemblé sans aucun 10 collage ou clipage ou vissage susceptible d'entraîner des problèmes de résidus en contact avec la formulation. En outre la seringue est totalement démontable après usage.

15 Selon la formulation semi-solide et son volume cette seringue pourra être utilisée manuellement sans aucun mécanisme de démultiplication de force. Ainsi jusqu'à une force maximum de 50 N et préférentiellement inférieure à 30 N l'injection pourra être pratiquée manuellement en déplaçant la tige 9 par appui du pouce sur l'extrémité 10.

20 Si en fonction de la dureté du produit, du volume à injecter ou du diamètre de l'aiguille les forces nécessaires dépassent 30, voire 50 N, la seringue selon l'invention peut avantageusement porter un dispositif d'assistance.

25 En se référant à la figure 2 on voit qu'il suffit de remplacer la pièce 7 par une pièce en forme de cupule 13 vissable de la même façon sur l'extrémité de l'élément de boîtier 5 et pourvue d'un passage taraudé 14 dans lequel peut se visser une tige de piston 15 filetée. Il suffira alors de tourner la tige filetée 15 pour provoquer son déplacement dans le tube 1 et, par conséquent, la poussée du piston 2 pour l'expulsion de la formulation. Une telle démultiplication peut facilement permettre le déploiement de forces de l'ordre de 200 N. Par ailleurs, le pas de vis permet également d'administrer une partie 30 de la dose seulement et précisément, grâce à une graduation.

En comprend, par ailleurs, qu'à condition de réaliser les deux éléments de boîtier 5 et 7 ou 13 en un matériau suffisamment résistant, le tube

1, le piston 2 et l'embase 4 peuvent supporter des pressions très élevées sans aucune déformation sensible ni rupture.

Sur la figure 3, on a représenté une autre forme de démultiplication dans laquelle le deuxième élément de boîtier 16 possède un trou non fileté et présente un filetage interne susceptible d'être vissé sur le filetage externe de l'élément de boîtier 5 et un deuxième filetage externe sur lequel peut se visser un élément en forme de douille ou manchon intérieurement fileté 17, muni à l'intérieur d'une tige cylindrique 18 faisant office de tige de piston. En vissant l'élément 17 sur le filetage externe de l'élément 16 on provoque le déplacement de l'élément 17 qui repousse le piston et assure l'injection ainsi que le dosage précis par déplacement millimétrique et graduation correspondante.

Sur la figure 4, on a représenté un dispositif dans lequel la deuxième pièce de boîtier 19, très proche de la pièce 13, présente un bras latéral 20, alors que la tige de piston 21 se termine également par un bras latéral 22, les deux bras 20, 22 pouvant être pris en charge par la main de l'utilisateur pour déployer toute la force de la main.

Sur la figure 5, on a représenté schématiquement un deuxième élément de boîtier 23 muni d'un bras latéral déporté vers l'arrière 24, sur lequel est articulé un levier 25, dont une extrémité permet la prise avec la main, simultanément à la partie 24, et dont l'autre extrémité est articulée à la tige de piston 26, de sorte que l'on peut provoquer une démultiplication, par effet de levier, de l'effort nécessaire.

La seringue représentée sur la figure 1 peut recevoir des volumes différents de formulation semi-solide qui se manifesteront par une position différente du piston 2 à la fin du préchargement de la formulation. Lorsque les volumes à injecter deviennent plus faibles encore on peut, sans modifier le boîtier 5, 7, utiliser des tubes 1 ayant le même diamètre externe mais ayant un diamètre interne plus faible, les embases 4 et pistons 2 étant alors adaptés.

En se référant à la figure 6 on voit une autre forme de réalisation permettant l'injection de volumes réduits. Dans cet exemple le volume interne de l'élément de boîtier 5 est occupé, non pas par un seul tube, mais par un ensemble de deux tubes consécutifs, le premier, à savoir un tube réservoir 27,

ayant un très petit diamètre et se prolongeant par l'aiguille 28 avec son embase 29. Un piston de petit diamètre 30 peut se déplacer dans ce tube 27 sous la poussée d'une tige 31 émergeant à l'arrière du tube 27. Le tube 27 est juxtaposé à un second tube 28 ayant le même diamètre externe mais un diamètre interne plus important, dans lequel peut se déplacer la tige de piston 9. La pièce 7 maintient les tubes 25 et 28 en contact l'un avec l'autre et assure la cohésion de l'ensemble comme dans la seringue représentée sur la figure 1.

En se référant à la figure 7 on voit une autre forme de réalisation dans laquelle, pour avoir un volume réduit de formulation en utilisant un tube 1 de grand diamètre, c'est l'embase 32 de l'aiguille 3 qui se prolonge sur une grande distance à l'intérieur du tube 1 pour former le réservoir proprement dit, rempli par la formulation préchargée. Le piston peut être réalisé, par exemple, sous forme d'une tige métallique 34 émergeant dans le tube 1 et traversant un septum 35 qui le maintient.

Les formes de réalisation décrites dans les figures 6 et 7 se prêtent aussi particulièrement bien à la réalisation de réservoirs dont le diamètre interne est égal à celui de la lumière de l'aiguille ou peu différent, par exemple légèrement supérieur.

On conçoit également que le réservoir et l'aiguille soient constitués d'une seule pièce tubulaire se terminant en biseau à l'extrémité de l'aiguille et susceptible d'être traversée par une tige formant piston, de petit diamètre. Dans ce cas, de préférence, le piston est agencé de façon qu'en fin de course, c'est-à-dire à la fin de l'injection, il soit parvenu à proximité de l'extrémité antérieure libre de l'aiguille, de façon à ne laisser pratiquement aucun volume de formulation à l'intérieur de l'aiguille.

On se réfère à la figure 8 qui représente un exemple de réalisation détaillée d'une seringue selon la figure 1.

Dans cette réalisation, cependant, le deuxième élément de boîtier ne comporte pas une pièce 7. Plus précisément une bague 36 est fixée sur le filetage externe 37 de la pièce 5 et présente les appuie-doigts 38. Le tube 1 est maintenu en position par un bouchon 39 fixé dans l'extrémité de la pièce 5 par vissage ou "clipage".

En se référant à la figure 9 on voit un dispositif analogue à celui de la figure précédente mais dans lequel la pièce 36 est supprimée. A la place de la pièce 36 peut venir se visser, sur le filetage 37 de l'élément 5, une pièce en forme de douille 40 intérieurement filetée, dont le fond 41 peut venir s'appliquer contre l'extrémité 10 de la tige de piston 9, que l'on voit dans différentes positions, lorsque l'on visse la douille 40 sur le filetage, de sorte que ce mouvement de vissage provoque l'avancée du piston et l'injection de la formulation semi-solide. Les pas de vis seront réalisés de manière à ce que la durée d'injection ne dépasse pas, par exemple, 30 secondes. A noter que dans ce cas, le joint d'étanchéité est situé entre l'embase 4 et le réservoir 1. Le serrage de l'ensemble doit assurer la compression du joint donc l'asepsie. Vu l'imprécision longitudinale du réservoir (verre) ; un vissage dynamométrique est préféré.

De façon avantageuse un appuie-doigts ou autre moyen de prise 42 peut être prévu, cette fois ci à l'extrémité antérieure du corps 5 pour stabiliser le dispositif durant l'injection.

Pour supprimer les risques d'injection dans un vaisseau, un dispositif d'injection de formulations semi-solides, comprenant un réservoir, une aiguille et un piston, selon l'invention peut être réalisé pour que l'on puisse vérifier la zone d'injection sans avoir à ramener le piston en arrière pour créer une dépression et risquer une cavitation.

En se référant à la figure 10 on voit une forme de réalisation d'une embase d'aiguille permettant d'atteindre ce résultat.

L'embase 43, qui reçoit l'aiguille 3, présente, comme l'embase 4, une collierette périphérique 44, qui vient prendre appui sur l'extrémité du tube 1, et un prolongement 45, qui pénètre dans le tube, et dont l'extrémité tournée vers le tube transparent 1 présente une forme conique correspondant à la conicité de l'extrémité antérieure du piston permettant d'optimiser l'écoulement. Ce prolongement 45 présente, à sa surface, un filetage 46 ou une rainure hélicoïdale laissant un volume libre entre elle et la surface intérieure correspondante du tube 1 ou vice-versa. Un perçage 48 met en communication avec l'air libre le volume 49 formé par ce passage hélicoïdal. On comprend que de cette façon l'intérieur du tube 1 communique avec l'air libre par le perçage

48 et le volume hélicoïdal libre 49 délimité par le filetage 46 et qui réalise un trajet allongé avec une perte de charge contrôlée. La communication avec la lumière interne de l'aiguille 3 peut être assurée, par exemple, en laissant un faible volume libre 50 entre la formulation pâteuse 51 et l'embase 43, ou elle 5 pourrait être assurée par un perçage à travers une partie d'embase mettant en communication l'extrémité interne du filetage 46 avec le volume interne de l'aiguille.

Dès lors que le tube 1 et le corps 5 sont réalisés en matériaux transparents, on comprend que si l'aiguille pénètre dans un vaisseau, de par la pression intra-vasculaire, du sang remontera par la lumière de l'aiguille, en chassant et remplaçant l'air contenu dans le volume 50, le passage hélicoïdal du filetage 46 et éventuellement le volume 47, ce qui permettra de visualiser sur une surface importante l'arrivée du liquide sanguin.

10 Lorsque la formulation est repoussée par le piston pour être injectée une petite quantité peut pénétrer dans l'interstice hélicoïdal du filetage mais se trouve rapidement bloquée par la perte de charge que représentent la 15 faible section de passage et la grande longueur de cet interstice.

On se réfère maintenant aux figures 11 à 15.

Il est classique, dans le domaine des seringues, d'entourer 20 l'aiguille d'un capuchon amovible qui assure la protection de l'aiguille aussi bien dans l'emballage stérile qu'au moment où la seringue va être utilisée. Cependant la protection de la stérilité de l'aiguille n'existe plus pendant la période séparant la dépose du capuchon de l'injection. On peut résoudre ce 25 problème pour les seringues à formulation semi-solide décrites précédemment, ou pour tout autre type de seringue, en prévoyant, autour de l'aiguille, un emballage flexible fixé, de préférence, d'une façon hermétique, à un élément de la seringue, par exemple l'embase de l'aiguille ou la partie antérieure de l'élément formant réservoir, et susceptible d'être percé par l'aiguille au début de l'injection puis de se rétracter ou se comprimer au fur et à mesure que l'aiguille 30 progresse dans le tissu de la zone d'injection.

De préférence cette enveloppe laisse un espace très faible entre elle et l'aiguille.

De façon particulièrement préférée l'intérieur de l'aiguille et le volume dans lequel elle débouche dans le réservoir de seringue sont maintenus sous vide grâce à la présence de cette enveloppe d'aiguille dont l'intérieur est sous vide.

5 Ceci permet d'assurer un effet d'aspiration qui, dans le cas où l'aiguille pénètre dans un vaisseau, assure une remontée rapide de liquide sanguin dans l'aiguille puis dans une zone de visualisation conçue pour cela.

10 En se référant plus particulièrement à la figure 11 on voit un tube fin de plastique 52 qui est scellé par une extrémité à la face intérieure de l'embase 4 et qui entoure l'aiguille 3 à partir de cette face, ce tube étant lui-même scellé dans la zone 53 qui entoure la pointe de l'aiguille.

15 Dans une variante ce tube 52 peut être retiré pour libérer l'aiguille. Cependant dans une autre variante ce tube peut être conçu de façon à se déformer et se rétracter si l'on appuie la seringue contre l'épiderme du patient pour que son extrémité 53 soit transpercée par l'aiguille.

20 En se référant plus particulièrement aux figures 12 et 13 on voit qu'à la place d'un tel tube qui entoure étroitement l'aiguille, on peut prévoir un sachet 54 en plastique très fin dont une extrémité entoure de façon hermétique l'embase 4 et qui est obturé à son autre extrémité 55, ce sachet pouvant avoir, par exemple, la forme en section représentée sur la figure 13 laissant un volume très faible 56 entre l'aiguille 3 et le sachet lui-même.

De préférence l'intérieur de la seringue et donc l'intérieur du sachet et le volume 56 est conditionné sous vide.

25 Lorsque, comme on le voit sur la figure 14, on procède à l'injection, le fond 55 du sachet est transpercé par la pointe de l'aiguille 3 et la

progression de l'aiguille provoque la rétraction du sachet 54 appliqué contre l'épiderme. On peut estimer que le passage de l'aiguille à travers le sachet pour pénétrer dans la peau ne devrait pas provoquer de rupture du vide de sorte que si l'aiguille pénètre dans un vaisseau le sang est aspiré à travers l'aiguille et aboutit dans une zone de visualisation, par exemple dans un volume laissé libre entre le débouché de l'aiguille dans le réservoir et la dose de formulation semi-pâteuse ou dans toute autre zone visible en communication avec l'intérieur de l'aiguille, par exemple une zone analogue à la zone 49, mais sans présence

d'un trou tel que 48, puisque cette zone ne doit pas être en communication avec l'atmosphère.

En se référant à la figure 15 on voit schématiquement une seringue selon l'invention dans laquelle un emballage d'aiguille en matière plastique souple, perforable et repliable 57 qui entoure l'aiguille, est serré de façon hermétique contre le fond 6 du corps de seringue 5 par la collerette d'embase 4, cette embase présentant dans la partie qui rentre dans le tube réservoir 1 un filetage 58 analogue au filetage 46 mais ne débouchant pas à l'atmosphère. L'ensemble est maintenu par une pièce de structure 7 avec interposition, autour de l'extrémité postérieure du tube 1, d'un joint d'étanchéité annulaire 59 qui complète l'étanchéité au vide entre le tube 1 et le boîtier 5.

## REVENDICATIONS

1. Seringue destinée à l'injection parentérale d'une formulation semi-solide, comprenant un élément creux (1) formant réservoir, pour contenir la préparation semi-solide à injecter entre un piston (2) et une embase (4) d'une aiguille (3) venant en contact avec une extrémité dudit réservoir (1), de façon que le piston (2) parvienne en contact direct avec ladite embase (4) à la fin de l'injection de la dose contenue dans ledit élément formant réservoir, ledit élément formant réservoir (1) et ladite aiguille (3) étant maintenus solidaires l'un de l'autre au niveau de ladite embase par une armature ou boîtier (5, 7) recevant ledit élément formant réservoir (1).

2. Seringue selon la revendication 1 pré-remplie d'une dose à délivrer entièrement.

3. Seringue selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'embase (4) est introduite dans une extrémité du réservoir (1).

4. Seringue selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite armature ou boîtier (5, 7) formant l'enveloppe périphérique entoure, avec un jeu faible ou pratiquement nul, la surface extérieure dudit élément formant réservoir (1).

5. Seringue selon la revendication 4, caractérisée en ce que ledit élément ou réservoir (1), est cylindrique et introduit et verrouillé à l'intérieur d'un corps creux (5) constitué par ladite armature ou boîtier, qui assure la protection et la résistance mécanique, notamment à la pression, de ladite seringue.

6. Seringue selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit réservoir cylindrique (1) est un tube creux rectiligne de diamètres interne et externe constants.

7. Seringue selon la revendication 6, caractérisée en ce que le diamètre interne du réservoir (1) est proche ou même égal à celui de la lumière interne de l'aiguille (3) qui prolonge le réservoir.

8. Seringue selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'on prévoit vers l'extrémité du réservoir (1) recevant l'aiguille, un rétrécissement régulier conique ou en forme d'entonnoir.

9. Seringue selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le diamètre interne de l'aiguille (3) est compris entre 0,2 et 1,2 à 1,5 mm, et en ce que le diamètre interne du réservoir (1), et donc le diamètre du piston (2) de seringue, est compris entre 0,2 et 5 mm.

5 10. Seringue selon la revendication 9, caractérisée en ce que la course de piston (2) a une longueur maximum égale à 7 cm, pour injecter des volumes de 1 à 10  $\mu$ l et jusqu'à 500  $\mu$ l ou 1 ml.

10 15. Seringue selon l'une des revendications 9 et 10, caractérisée en ce que le diamètre externe du réservoir (1) est standardisé, notamment à 6 mm, ce qui permet de prévoir les différents diamètres internes précités.

15 20. Seringue à réservoir tubulaire selon l'une des revendications 6 à 11, dans laquelle le réservoir (1) est constitué de deux tubes (1, 32) disposés l'un dans l'autre de façon à accroître la résistance à la pression interne.

20 25. Seringue à réservoir tubulaire selon l'une des revendications 6 à 11, dans laquelle le réservoir tubulaire (1) est constitué de deux ou plusieurs tubes (27, 28) disposés l'un derrière l'autre et maintenus dans cette position par le boîtier, notamment pour faciliter la formation de seringues permettant l'administration de volumes différents.

25 30. Seringue selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que le boîtier (5, 7) est constitué de deux éléments dont l'un (5) forme un corps creux dans lequel est introduit l'élément formant réservoir et dont l'autre (7) referme le corps creux et emprisonne le réservoir, l'un des éléments (7) laissant une ouverture pour le passage d'une tige de piston (9), et l'autre une ouverture pour le passage de l'aiguille (3).

30 35. Seringue selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'ouverture dudit second élément de boîtier (7) forme un guide pour une tige de piston (9) de diamètre sensiblement égal au diamètre interne du réservoir.

35 40. Seringue selon la revendication 15, caractérisée en ce que le second élément (7) comporte des moyens de préhension ou appuie-doigts (8).

17. Seringue selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que des moyens sont agencés, sur ledit premier ou second élément (5, 7), afin de démultiplier la force d'injection ou de remplacer la force manuelle par un moyen d'assistance mécanique ou motrice ou tout autre moyen moteur, notamment à gaz, à ressort ou électromécanique.

5 18. Seringue selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'ouverture dans ledit second élément (13) est filetée pour coopérer avec un filetage (15) présenté par la tige de piston pour permettre un déplacement hélicoïdal de ladite tige.

10 19. Seringue selon la revendication 17, caractérisée en ce que ledit second élément (16) présente un filetage périphérique sur lequel on visse une douille intérieurement filetée (17) et présentant une tige de piston centrale (18).

15 20. Seringue selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisée en ce que l'assemblage dudit élément formant réservoir (1), avec l'aiguille (3), au niveau d'une embase d'aiguille (4), est réalisé sans collage, ni clipage, ni autre moyen d'assemblage positif, en assurant l'assemblage et la résistance aux forces tendant à désassembler ses pièces, par l'intermédiaire dudit boîtier (5, 7), ledit boîtier étant agencé pour empêcher un écartement axial du réservoir (1) et de l'aiguille (3).

20 21. Seringue selon l'une des revendications 1 à 20, caractérisée en ce que le piston (2), qui peut être solidaire ou non d'une tige de piston (9, 15, 18), présente une forme qui permet de minimiser la résistance à l'écoulement et qui s'adapte à l'embase (4) de l'aiguille ou à l'extrémité du réservoir du côté de l'aiguille de façon à laisser un volume inutilisé aussi faible que possible lorsque le piston (2) est arrivé dans sa position de fin d'injection.

25 22. Seringue selon l'une des revendications 1 à 21, appartenant à un ensemble de seringues ayant un diamètre constant et une longueur constante du tube réservoir (1) permettant d'utiliser un même boîtier (5, 7) pour des réservoirs prévus pour toute la gamme de doses de formulation.

30 23. Seringue selon l'une des revendications 1 à 22, caractérisée en ce que l'embase (4) de l'aiguille et le piston (2) sont réalisés dans le même matériau, notamment en acier inoxydable.

24. Seringue selon l'une des revendications 1 à 23, caractérisée en ce que, pour éviter le risque d'injection dans un vaisseau, la seringue comporte des moyens (46, 47, 48) permettant de vérifier une éventuelle remontée de sang en provenance d'un vaisseau, et ceci sans avoir à 5 tirer sur le piston.

25. Seringue selon la revendication 24, caractérisée par une aiguille cathéter permettant une remontée de sang par capillarité jusqu'à une zone ouverte à l'extérieur.

26. Seringue selon l'une des revendications 1 à 25, 10 caractérisée en ce qu'elle présente un passage, comprenant une zone visible (46, 49) par l'opérateur, en communication, avec la lumière interne de l'aiguille, permettant de faire apparaître, par pression, capillarité ou dépression, du sang en cas de pénétration de l'aiguille dans une lumière vasculaire.

27. Seringue selon la revendication 26, caractérisée en ce que, 15 dans le cas où le sang doit remonter par capillarité, on prévoit que la lumière interne de l'aiguille soit en communication avec l'atmosphère extérieure par un trajet (46, 48, 49) assurant une perte de charge telle qu'un passage de l'air est permis, celui du sang limité, mais que tout passage substantiel de formulation semi-solide ne puisse avoir lieu.

28. Seringue selon l'une des revendications 26 et 27, 20 caractérisée en ce que le passage pour le sang depuis l'aiguille (3) passe par le réservoir (1) et comporte un trajet allongé (46) de perte de charge.

29. Seringue selon la revendication 28, caractérisée en ce que 25 l'édit trajet allongé (46) est compris entre un filetage ou rainure sur l'embase (4) de l'aiguille et une surface complémentaire dans la paroi transparente du réservoir (1), ou réciproquement ce filetage (46) étant en communication, par son extrémité, directement ou par l'intermédiaire d'une zone de visualisation, avec l'atmosphère extérieure par un trou (48) de petit diamètre.

30. Seringue selon la revendication 26, caractérisée en ce que 30 l'intérieur de l'aiguille et du réservoir est maintenu sous dépression de sorte qu'une remontée de sang aboutira, par différence de pression, dans une zone de visualisation.

31. Seringue selon la revendication 30, caractérisée en ce qu'il comporte une zone de visualisation sans communication avec l'atmosphère.

32. Seringue selon l'une des revendications 1 à 31, caractérisée en ce que l'aiguille est recouverte par un capuchon (52), un emballage (54) ou autre protection flexible qui l'isole de l'extérieur et qui sera transpercé par l'aiguille au moment de l'injection, ce capuchon, emballage ou protection étant rétractable, déformable ou repliable pour s'effacer pendant la pénétration de l'aiguille, et autoriser la pénétration de la totalité ou de la majorité de la longueur de l'aiguille.

33. Seringue selon la revendication 32, caractérisée en ce que l'intérieur de la seringue est sous vide.

34. Seringue selon l'une des revendications 32 et 33, caractérisée en ce que ledit emballage est constitué d'un tube (52) ou d'un sachet (54) en matière plastique scellé autour de l'aiguille (3) ou sur celle-ci.

35. Seringue selon la revendication 34, caractérisée en ce que ledit emballage (52), qui isole complètement l'aiguille (3) de l'extérieur est scellé à l'extrémité de l'aiguille, notamment par thermosoudage, de façon à obturer totalement l'extrémité de l'aiguille à la manière d'un bouchon.

36. Seringue selon la revendication 32 dans laquelle on voit une éventuelle remontée de sang, remontant par capillarité, caractérisée en ce que le trou reliant le passage à perte de charge à l'ambiance extérieure débouche, en fait, à l'intérieur de cet emballage, de sorte qu'aucune communication n'existe entre une atmosphère non stérile et l'intérieur de l'aiguille.

37. Seringue selon l'une des revendications 32 à 36, caractérisée en ce que ledit capuchon, emballage ou protection est fixée à l'extrémité antérieure du réservoir (1).

38. Seringue selon l'une des revendications 1 à 37, caractérisée en ce que le pré-remplissage est tel que le volume de formulation occupe la totalité de l'espace entre le piston et l'aiguille sans qu'il soit nécessaire de purger la seringue avant l'injection.

39. Seringue selon l'une des revendications 1 à 38, caractérisée en ce que le piston (2) n'est pas solidaire de la tige de piston et est repoussé par celle-ci en direction d'injection.

40. Seringue selon l'une des revendications 1 à 39, 5 caractérisée en ce qu'un joint d'étanchéité est interposé entre l'embase (4) de l'aiguille et le réservoir (1), pour être serré lors de leur montage dans l'armature ou boîtier (5, 7).

41. Seringue selon l'une des revendications 1 à 39, caractérisée en ce qu'un joint d'étanchéité (8) est entreposé entre le réservoir (1) et le boîtier (5, 7) pour empêcher une communication avec un interstice situé entre le réservoir et le boîtier (5,7).

42. Procédé de remplissage d'une seringue selon l'une des revendications 1 à 41 dans lequel une buse de remplissage est connectée au niveau dudit tube ou réservoir (1), bouchée par ledit piston (2) ou par un septum et dans lequel ledit piston (2) est déplacé par le remplissage de la formulation, ledit tube étant ensuite bouché par ladite embase (4) de l'aiguille.

43. Procédé de remplissage selon la revendication 42 dans lequel ledit tube est préalablement conditionné dans un emballage et dans lequel il est bouché par introduction dans le corps creux dudit boîtier contenant l'aiguille et porteur du capuchon, le tout à l'intérieur d'un second emballage.

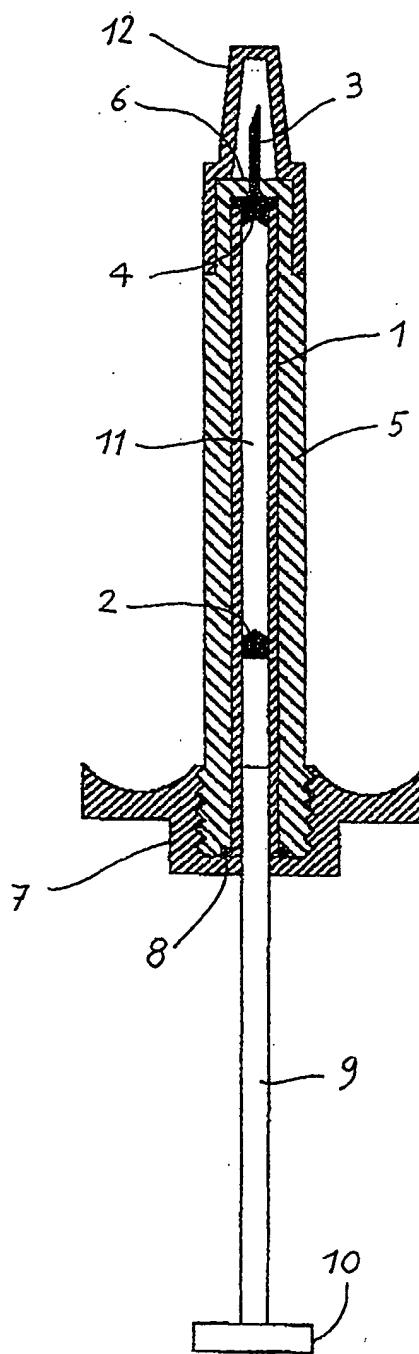


FIG. 1

FIG. 2

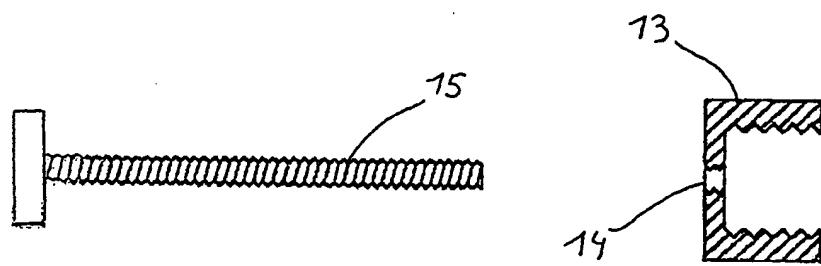


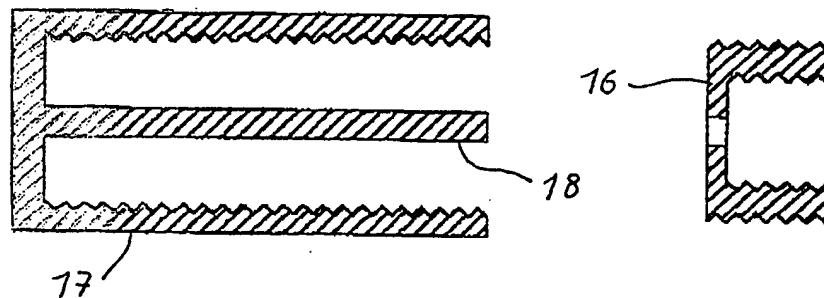
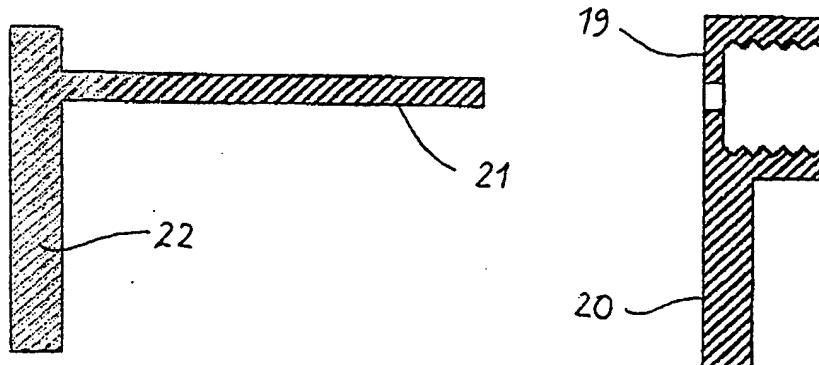
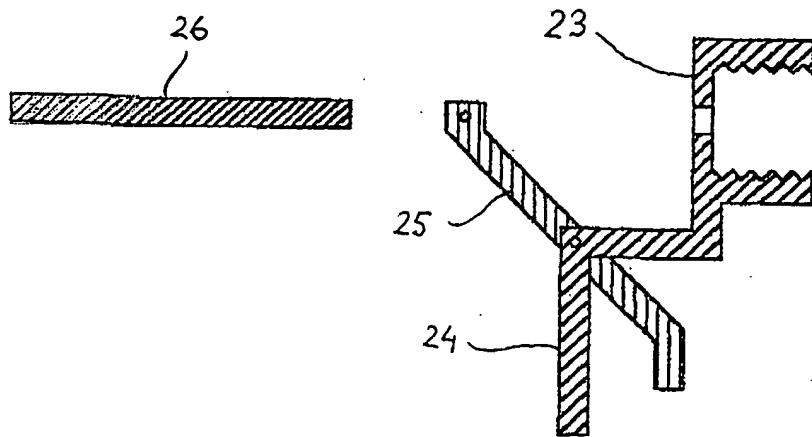
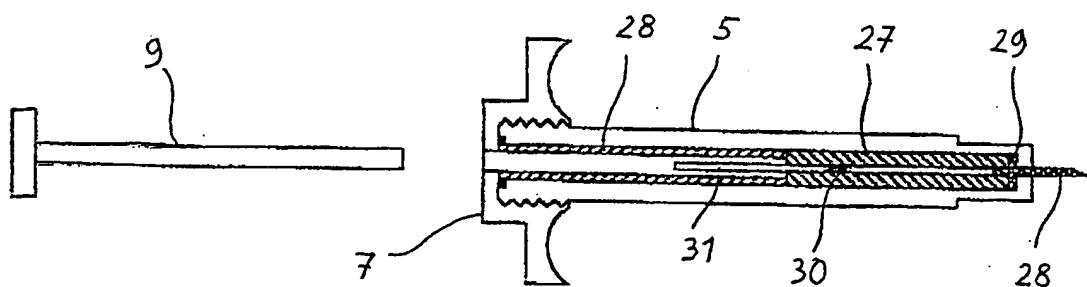
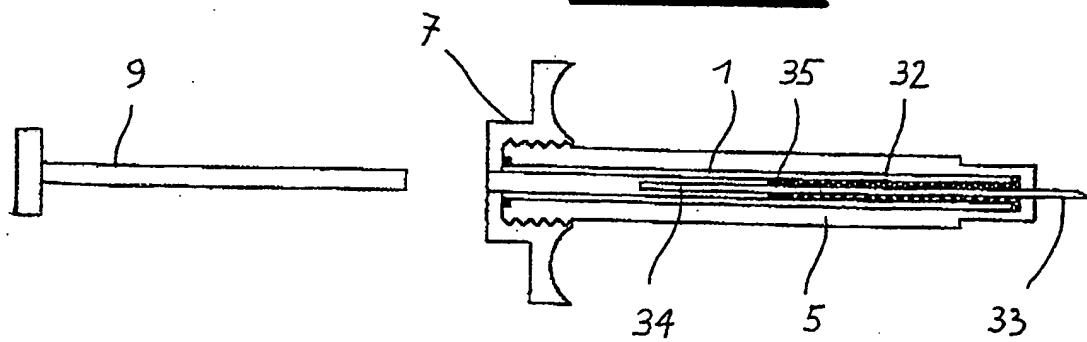
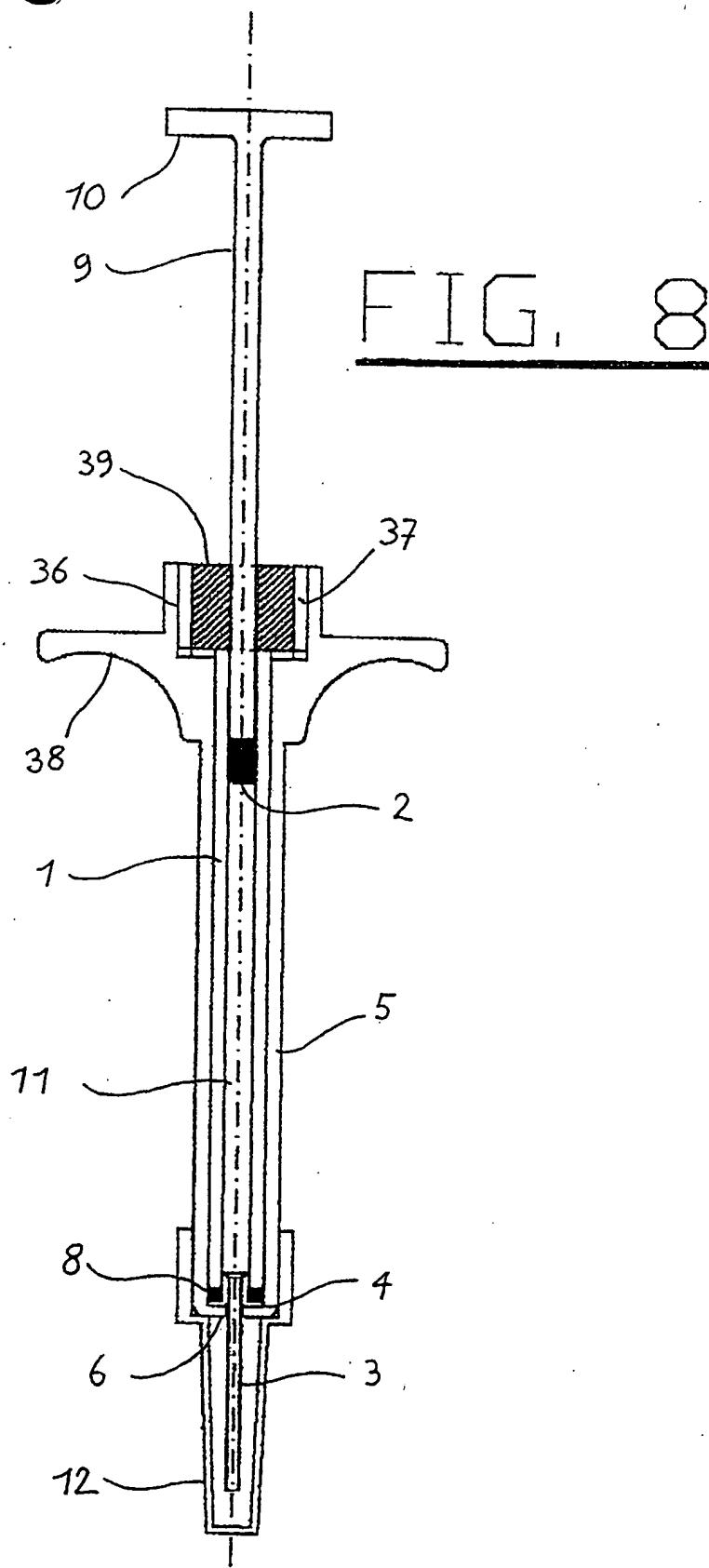
FIG. 3FIG. 4FIG. 5

FIG. 6FIG. 7



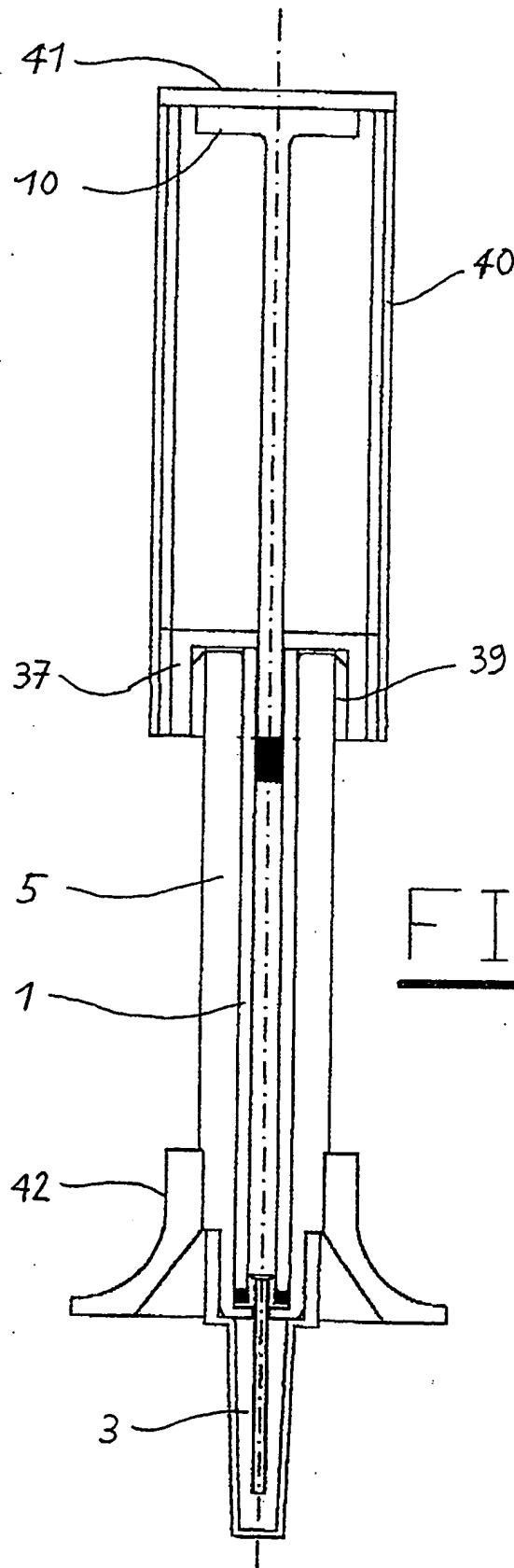


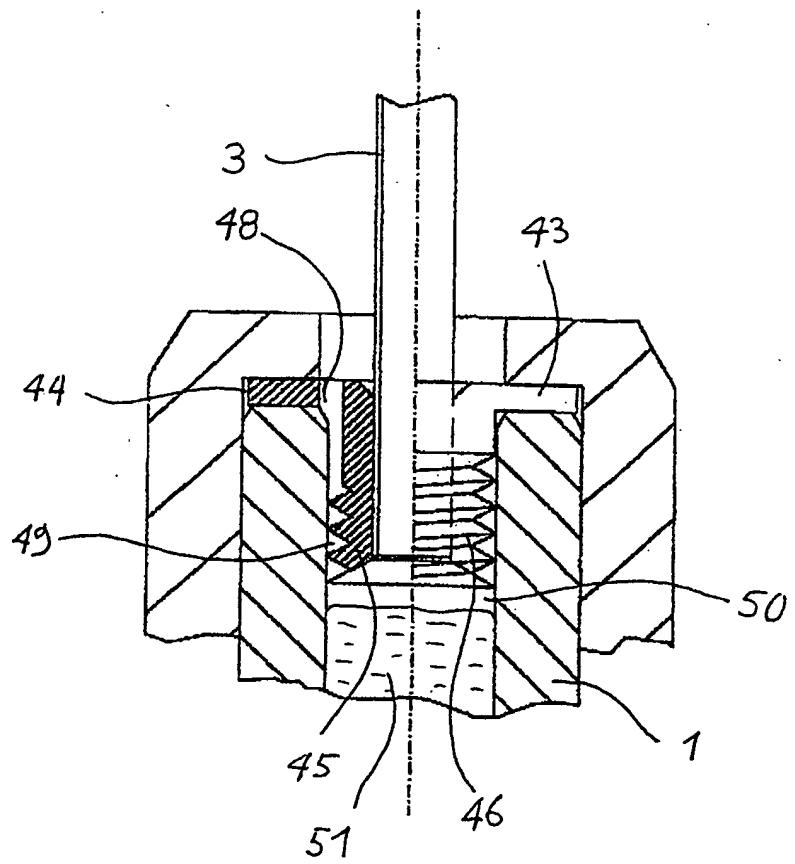
FIG. 10

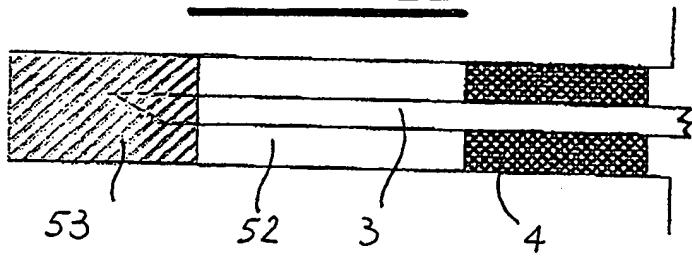
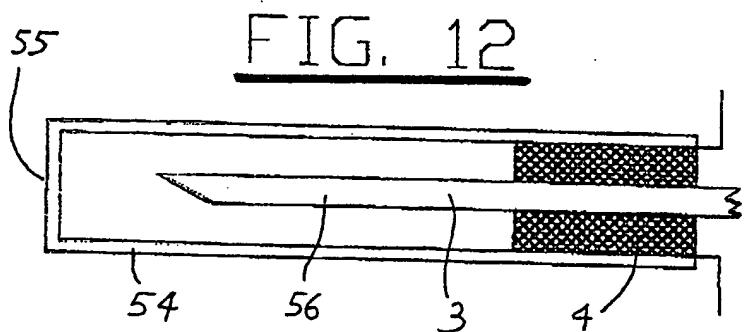
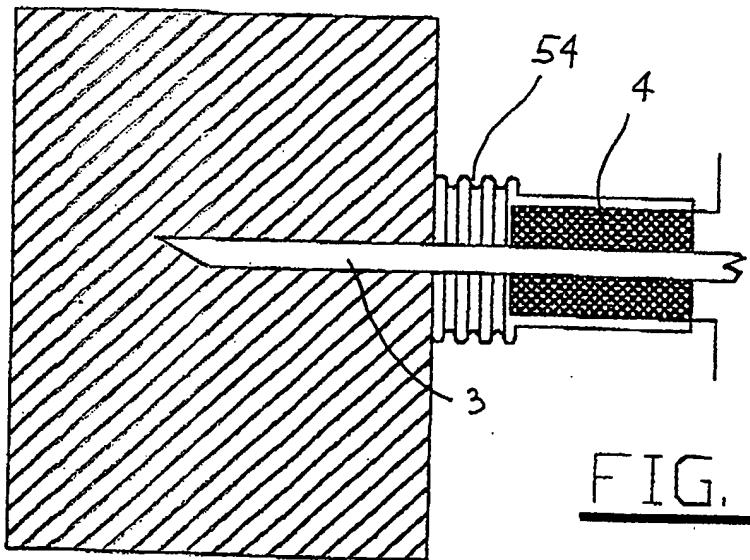
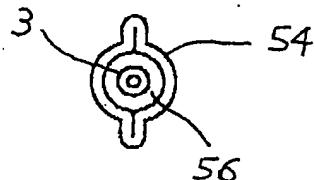
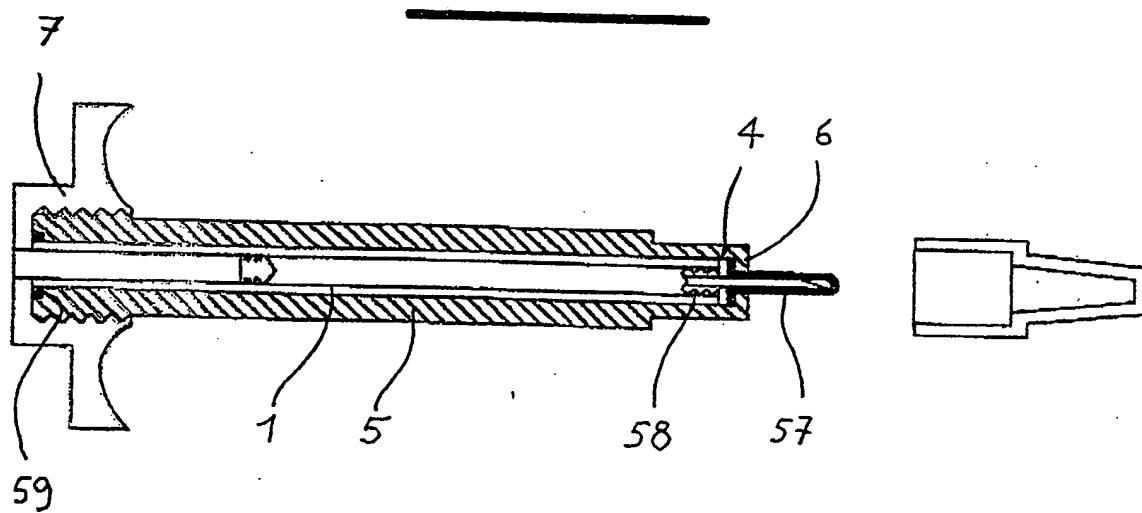
FIG. 11FIG. 12FIG. 13FIG. 14

FIG. 15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 99/02218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M5/31	A61M5/315	A61M5/178	A61C5/04	A61M5/00
----------------	-----------	-----------	----------	----------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 004, no. 113 (C-021), 13 August 1980 (1980-08-13) & JP 55 073352 A (TOSHIBA CORP), 3 June 1980 (1980-06-03) abstract; figures	1-5, 14, 20, 21, 40, 41
Y		15, 22, 23, 38, 39
X	US 3 921 864 A (DAWES ERNEST FREDERICK) 25 November 1975 (1975-11-25) the whole document	1-3, 7
Y	EP 0 845 275 A (TOP KK ; SEIKAGAKU KOGYO CO LTD (JP)) 3 June 1998 (1998-06-03) column 6, line 54 - line 56; figures 4, 7	15, 22
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentdaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sedy, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02218

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 758 234 A (ORENTREICH NORMAN ET AL) 19 July 1988 (1988-07-19) column 3, line 1 - line 4 column 10, line 3 - line 10 figure 5B	23,38,39
A	—	—
A	US 4 024 865 A (HOWLETT DONALD E) 24 May 1977 (1977-05-24) figures 1,2	16
A	EP 0 397 977 A (VETTER & CO APOTHEKER) 22 November 1990 (1990-11-22) column 6, line 3 - line 8 figure 8	17,18
A	EP 0 824 932 A (BECTON DICKINSON AND COMPANY) 25 February 1998 (1998-02-25) page 4, line 55 -page 5, line 4 figures 4-7	24-26
A	US 5 290 254 A (VAILLANTCOURT) 1 March 1994 (1994-03-01) column 4, line 38 - line 42 column 4, line 56 - line 63 column 6, line 3 - line 8 figures 1-3,8-10	32,33,37
A	WO 94 07554 A (EQUIDYNE SYSTEMS INC) 14 April 1994 (1994-04-14) page 19, line 5 - line 11; figures 9,10	42

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02218

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
JP 55073352	A	03-06-1980	JP	1372807 C		07-04-1987
			JP	61037985 B		27-08-1986
US 3921864	A	25-11-1975	AU	6058973 A		27-03-1975
			CH	562034 A		30-05-1975
			DE	2347500 A		11-04-1974
			GB	1444432 A		28-07-1976
			NL	7313044 A		26-03-1974
EP 0845275	A	03-06-1998	JP	10155905 A		16-06-1998
US 4758234	A	19-07-1988	US	4664655 A		12-05-1987
			CA	1262850 A		14-11-1989
			AT	108674 T		15-08-1994
			AU	598524 B		28-06-1990
			AU	7015787 A		24-09-1987
			DE	3750234 D		25-08-1994
			EP	0238005 A		23-09-1987
			JP	2527954 B		28-08-1996
			JP	62270168 A		24-11-1987
			NZ	219657 A		26-04-1990
			NZ	230335 A		26-04-1990
US 4024865	A	24-05-1977	NONE			
EP 0397977	A	22-11-1990	DE	3916101 A		22-11-1990
			AT	91635 T		15-08-1993
			DK	397977 T		30-08-1993
			ES	2044278 T		01-01-1994
			US	RE34845 E		31-01-1995
			US	5069670 A		03-12-1991
EP 824932	A	25-02-1998	US	5797882 A		25-08-1998
			AU	3423897 A		26-02-1998
			BR	9704136 A		29-12-1998
			CA	2210585 A		23-02-1998
			JP	10080491 A		31-03-1998
US 5290254	A	01-03-1994	US	5312366 A		17-05-1994
WO 9407554	A	14-04-1994	AU	5293393 A		26-04-1994
			US	5499972 A		19-03-1996
			US	5569189 A		29-10-1996
			US	5704911 A		06-01-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. Date Internationale No  
PCT/FR 99/02218

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61M5/31 A61M5/315 A61M5/178 A61C5/04 A61M5/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61M A61C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 004, no. 113 (C-021), 13 août 1980 (1980-08-13) & JP 55 073352 A (TOSHIBA CORP), 3 juin 1980 (1980-06-03) abrégé; figures	1-5, 14, 20, 21, 40, 41
Y		15, 22, 23, 38, 39
X	US 3 921 864 A (DAWES ERNEST FREDERICK) 25 novembre 1975 (1975-11-25) le document en entier	1-3, 7
Y	EP 0 845 275 A (TOP KK ; SEIKAGAKU KOGYO CO LTD (JP)) 3 juin 1998 (1998-06-03) colonne 6, ligne 54 - ligne 56; figures 4, 7	15, 22
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23 décembre 1999

11/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sedy, R

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

D. de Internationale No

PCT/FR 99/02218

**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 758 234 A (ORENTREICH NORMAN ET AL) 19 juillet 1988 (1988-07-19) colonne 3, ligne 1 - ligne 4 colonne 10, ligne 3 - ligne 10 figure 5B	23, 38, 39
A	—	—
A	US 4 024 865 A (HOWLETT DONALD E) 24 mai 1977 (1977-05-24) figures 1,2	16
A	EP 0 397 977 A (VETTER & CO APOTHEKER) 22 novembre 1990 (1990-11-22) colonne 6, ligne 3 - ligne 8 figure 8	17, 18
A	EP 0 824 932 A (BECTON DICKINSON AND COMPANY) 25 février 1998 (1998-02-25) page 4, ligne 55 -page 5, ligne 4 figures 4-7	24-26
A	US 5 290 254 A (VAILLANTCOURT) 1 mars 1994 (1994-03-01) colonne 4, ligne 38 - ligne 42 colonne 4, ligne 56 - ligne 63 colonne 6, ligne 3 - ligne 8 figures 1-3,8-10	32, 33, 37
A	WO 94 07554 A (EQUIDYNE SYSTEMS INC) 14 avril 1994 (1994-04-14) page 19, ligne 5 - ligne 11; figures 9,10	42

## BREVET DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document brevet cité  
au rapport de recherche

Date de publication

Membre(s) de la famille de brevet(s)

Date de publication

Dernière Internationale No

PCT/FR 99/02218

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 55073352 A	03-06-1980	JP 1372807 C JP 61037985 B	07-04-1987 27-08-1986
US 3921864 A	25-11-1975	AU 6058973 A CH 562034 A DE 2347500 A GB 1444432 A NL 7313044 A	27-03-1975 30-05-1975 11-04-1974 28-07-1976 26-03-1974
EP 0845275 A	03-06-1998	JP 10155905 A	16-06-1998
US 4758234 A	19-07-1988	US 4664655 A CA 1262850 A AT 108674 T AU 598524 B AU 7015787 A DE 3750234 D EP 0238005 A JP 2527954 B JP 62270168 A NZ 219657 A NZ 230335 A	12-05-1987 14-11-1989 15-08-1994 28-06-1990 24-09-1987 25-08-1994 23-09-1987 28-08-1996 24-11-1987 26-04-1990 26-04-1990
US 4024865 A	24-05-1977	AUCUN	
EP 0397977 A	22-11-1990	DE 3916101 A AT 91635 T DK 397977 T ES 2044278 T US RE34845 E US 5069670 A	22-11-1990 15-08-1993 30-08-1993 01-01-1994 31-01-1995 03-12-1991
EP 824932 A	25-02-1998	US 5797882 A AU 3423897 A BR 9704136 A CA 2210585 A JP 10080491 A	25-08-1998 26-02-1998 29-12-1998 23-02-1998 31-03-1998
US 5290254 A	01-03-1994	US 5312366 A	17-05-1994
WO 9407554 A	14-04-1994	AU 5293393 A US 5499972 A US 5569189 A US 5704911 A	26-04-1994 19-03-1996 29-10-1996 06-01-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**